

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
2 mai 2002 (02.05.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/34228 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 7/48

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/03107

(22) Date de dépôt international : 9 octobre 2001 (09.10.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/13754 26 octobre 2000 (26.10.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
NONOTTE, Isabelle [FR/FR]; 12, Villa Compoint,
F-75017 Paris (FR). BRETON, Lionel [FR/FR]; 14, rue
de Satory, F-78000 Versailles (FR).

(74) Mandataire : RENARD, Emmanuelle; L'Oréal/D.P.I., 6,
rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: COSMETIC COMPOSITION COMPRISING DHEA AND AT LEAST A MUSCLE RELAXANT

(54) Titre : COMPOSITION COSMETIQUE COMPRENANT LA DHEA ET AU MOINS UN AGENT MYORELAXANT

(57) Abstract: The invention concerns the use of a composition comprising, in a physiologically acceptable medium, DHEA and/or a precursor or chemical or biological derivative thereof, combined with at least a muscle relaxant, for preventing and treating skin ageing symptoms, in particular for reducing wrinkles or fine lines and/or for smoothing the skin. The muscle relaxant can in particular consist in an anti-cholinergic agent, a substance agonist of the receptor associated with a chlorine channel or a substance antagonist of a receptor associated with a calcium channel.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à l'utilisation cosmétique d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un agent myorelaxant, pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané, en particulier pour atténuer les rides et ridules et/ou lisser la peau. L'agent myorelaxant peut être notamment un agent anti-cholinergique, une substance agoniste d'un récepteur associé à un canal chlore ou une substance antagoniste d'un récepteur associé à un canal calcique.

WO 02/34228 A1

COMPOSITION COSMETIQUE COMPRENANT LA DHEA ET AU MOINS UN AGENT MYORELAXANT

L'invention se rapporte à l'utilisation cosmétique d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un agent myorelaxant, pour prévenir ou
5 traiter les signes du vieillissement cutané.

Les femmes, voire même les hommes, ont tendance actuellement à vouloir paraître jeunes le plus longtemps possible et cherchent par conséquent à estomper les marques du
10 vieillissement de la peau, qui se traduisent notamment par des rides et des ridules. A ce sujet, la publicité et la mode font état de produits destinés à garder le plus longtemps possible une peau éclatante et sans rides, marques d'une peau jeune, d'autant plus que l'aspect physique induit sur le psychisme et/ou sur le moral. Or, il est important de se sentir physiquement et moralement jeune.

15 Jusqu'à présent, on réduisait généralement les rides et les ridules à l'aide de produits cosmétiques contenant des actifs agissant sur la peau, par exemple en l'hydratant ou en améliorant son renouvellement cellulaire ou encore en favorisant la synthèse du collagène qui compose le tissu cutané. Il a en outre été proposé d'agir sur les rides en intervenant sur
20 les éléments musculaires présents dans la peau.

Il est en effet connu que les muscles peauciers du visage sont sous le contrôle des afférences nerveuses motrices du nerf facial et que, par ailleurs, les cloisons inter lobulaires de l'hypoderme contiennent en leur sein des fibres qui constituent un tissu musculaire strié
25 (*panniculus carnosus*). D'autre part, il est également connu qu'une sous-population de fibroblastes du derme, que l'on appelle myofibroblastes, présente des caractéristiques communes avec le tissu musculaire.

La demanderesse a notamment observé, dans certaines situations pathologiques et thérapeutiques, le rôle joué sur les rides du visage par les nerfs contrôlant l'ensemble de ce
30 tissu musculaire. Ainsi, dans les atteintes du nerf facial, dans lesquelles la transmission de l'influx nerveux est interrompue et/ou amoindrie, on assiste dans le territoire d'innervation à une paralysie des muscles du visage. Cette paralysie faciale se traduit, entre autres signes cliniques, par une atténuation, voire une disparition des rides.

A l'inverse, dans les états d'hyper contraction musculaire de la face, la demanderesse a constaté une accentuation des rides du visage. De plus, elle a également observé une accentuation des rides du visage dans les états d'hypertonie musculaire de la maladie de Parkinson et des effets secondaires induits par les neuroleptiques.

5

Par ailleurs, il a été montré que la toxine botulique, utilisée à l'origine pour diminuer les spasmes, pouvait agir sur les états de spasticité musculaire (voir A. Blitzer et al., Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1993, 119, pages 1018 à 1022) et sur les rides de la glabella qui sont les rides inter sourcilières (voir J.D. Carrutgers et al., J. Dermatol. Surg. Oncol., 1992, 18, pages 17 à 21). Cette toxine botulique est d'ailleurs classiquement utilisée en chirurgie plastique dans le traitement des rides. En conséquence, il est possible d'agir par une action pharmacologique sur la composante neuromusculaire des rides.

Après de nombreux tests, la Demanderesse a pu déterminer que les fibres musculaires contractiles, qui se trouvent sous le contrôle direct de l'influx neuro-musculaire, jouaient un rôle essentiel dans la formation des rides et que la modulation de l'influx neuro-musculaire atténuait non seulement les rides mais également les ridules et avait aussi un effet de "lissage" sur le microrelief cutané.

Il a donc été proposé divers composés, désignés dans la suite de cette description par "agents myorelaxants", susceptibles de modifier la relaxation musculaire :

- soit directement sur la jonction nerf/muscle,
- soit directement sur la composante nerveuse de la contraction musculaire,
- soit directement sur la composante musculaire de la contraction musculaire.

en vue d'agir sur les rides et ridules.

Toutefois, ces composés ne permettent pas toujours de lutter de façon suffisamment efficace contre les signes du vieillissement cutané.

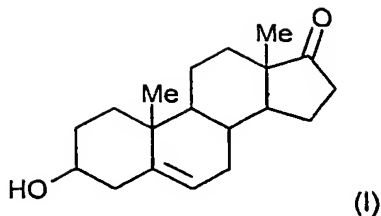
Or, il est apparu à la Demanderesse que la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques ou biologiques pouvaient permettre d'améliorer l'efficacité anti-âge des compositions comprenant des agents myorelaxants.

- La DHEA, ou déhydroépiandrostérone, est un stéroïde naturel produit essentiellement par les glandes corticosurrénales. Elle est connue pour sa capacité à promouvoir la kératinisation de l'épiderme (JP-07 196 467), ou encore dans le traitement des peaux sèches, en raison de son aptitude à augmenter la production endogène et la sécrétion de sébum et à renforcer l'effet barrière de la peau (US-4,496,556). Il a également été décrit dans le brevet US-5,843,932 l'utilisation de la DHEA pour remédier à l'atrophie du derme par inhibition de la perte de collagène et de tissu conjonctif. Il a en outre été décrit dans le brevet US-5,736,537 l'utilisation par voie orale d'esters de DHEA, en particulier du salicylate de DHEA, pour réguler l'atrophie de la peau due à un amincissement ou une dégradation générale du derme. Il a enfin été proposé d'utiliser le sulfate de DHEA pour traiter différents signes du vieillissement tels que les rides, la perte d'éclat de la peau et le relâchement cutané (EP-0 723 775).
- Il a, certes, déjà été proposé d'associer la DHEA ou son sulfate à des agents myorelaxants tels que la glycine ou le vérapamil dans des compositions pharmaceutiques destinées à traiter les maladies dégénératives du système nerveux, telles que la maladie d'Alzheimer (US-4,812,447), les maladies cardiovasculaires ou l'arthrite (US-6,048,846), les ulcères (JP-06 183 979) ou d'autres pathologies généralement liées à l'andropause ou à la ménopause (WO 00/37109). Il a aussi été suggéré d'associer le sulfate de DHEA à un myorelaxant tel que la glycine dans la préparation d'un ovule gynécologique (EP-0 380 036).

Toutefois, à la connaissance de la Demanderesse, il n'a encore jamais été suggéré d'associer la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés à un agent myorelaxant dans le but de traiter les signes cutanés du vieillissement.

L'invention a donc pour objet l'utilisation cosmétique d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un agent myorelaxant, pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané, en particulier pour prévenir ou traiter les rides et ridules et/ou pour lisser la peau.

La DHEA a la formule (I) suivante :



Elle est par exemple disponible auprès de la société AKZO NOBEL.

5 Par précurseurs de la DHEA, on entend ses précurseurs biologiques qui sont susceptibles de se transformer en DHEA au cours du métabolisme, ainsi que ses précurseurs chimiques qui peuvent se transformer en DHEA par réaction chimique exogène. Des exemples de précurseurs biologiques sont la Δ^5 -prégnénolone, la 17α -hydroxy prégnénolone et le sulfate de 17α -hydroxy prégnénolone, sans que cette liste soit limitative. Des exemples de
10 précurseurs chimiques sont les sapogénines et leurs dérivés, tels que la diosgénine (ou spirost-5-èn-3-beta-ol), l'hécogénine, l'acétate d'hécogénine, le smilagénine et la sarsapogénine, ainsi que les extraits naturels en contenant, en particulier le fenugrec et les extraits de Dioscorées telles que la racine d'igname sauvage ou Wild Yam, sans que cette liste soit limitative.

15

Par dérivés de la DHEA, on entend aussi bien ses dérivés biologiques que ses dérivés chimiques. Comme dérivés biologiques, on peut citer notamment le Δ^5 -androstène-3,17-diol et la Δ^4 -androstène-3,17-dione, sans que cette liste soit limitative. La 7α -OH DHEA est préférée pour une utilisation dans la présente invention. Un procédé de préparation de ce
20 composé est notamment décrit dans les demandes de brevet FR-2 771 105 et WO 94/08588.

Comme dérivés chimiques, on peut citer notamment les sels de DHEA, en particulier les sels hydrosolubles, tels que le sulfate de DHEA. On peut citer également les esters, tels que les esters d'acides hydroxycarboxyliques et de DHEA décrits notamment dans US-5,736,537 ou
25 les autres esters tels que le salicylate, l'acétate, le valérate (ou n-heptanoate) et l'énanthate de DHEA. On peut également citer les dérivés de DHEA (carbamates de DHEA, esters de 2-hydroxy malonate de DHEA et esters d'acides aminés de DHEA) décrits dans la demande FR 2 806 725 au nom de la Demanderesse. Cette liste n'est évidemment pas limitative.

Les précurseurs et dérivés biologiques et chimiques de DHEA seront désignés ci-dessous par "analogues de DHEA".

5 Dans la composition selon l'invention, la DHEA ou analogue est associée à au moins un agent myorelaxant.

L'agent myorelaxant peut être notamment un agent anti-cholinergique, une substance agoniste d'un récepteur associé à un canal chlore ou une substance antagoniste d'un récepteur associé à un canal calcique.

10

Les agents anti-cholinergiques sont des composés qui diminuent la libération d'acétylcholine ou qui s'opposent à la fixation de l'acétylcholine sur ses récepteurs ou encore, qui accélèrent la dégradation de l'acétylcholine, par exemple en activant l'acétylcholinase. Un exemple d'agent anti-cholinergique est notamment la toxine botulinique.

15

Les substances agonistes d'un récepteur associé à un canal chlore peuvent être notamment choisis parmi certains acides aminés tels que la glycine (comme décrit dans la demande EP 0 704 210).

20 Des exemples de substances antagonistes d'un récepteur associé à un canal calcique sont notamment donnés dans la demande FR 99/06290 au nom de la Demanderesse, qui est incorporée ici par référence. Comme exemples préférés de telles substances, on peut notamment citer l'alvérine et ses dérivés, en particulier le citrate d'alvérine, et le vérapamil.

25 L'agent myorelaxant selon l'invention peut être d'origine naturelle ou synthétique. Par "origine naturelle", on entend un composé à l'état pur ou en solution quelle que soit sa concentration dans ladite solution, qui peut être obtenu selon différents procédés d'extraction à partir d'un élément naturel. Par "origine synthétique", on entend un composé à l'état pur ou en solution à toute concentration, obtenu par synthèse chimique.

30

La composition selon l'invention est de préférence appliquée topiquement sur la peau.

La présente invention concerne donc également un procédé cosmétique de prévention ou de traitement des signes du vieillissement cutané, en particulier des rides et ridules, comprenant

l'application topique sur la peau d'une composition comprenant la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un agent myorelaxant.

- 5 Dans ce cas, la DHEA et/ou ses analogues peuvent être présents en une quantité allant de 0,0001 à 10% en poids, et de préférence de 0,001 à 5% en poids, par rapport au poids total de la composition. Mieux, la DHEA et/ou ses analogues peuvent être présents en une quantité d'environ 1% en poids, par rapport au poids total de la composition.
- 10 De son côté, l'agent myorelaxant peut représenter de 10^{-12} à 5% du poids total de la composition, et préférentiellement de 10^{-10} à 2% du poids total de la composition. Bien entendu, si l'agent myorelaxant est employé sous la forme d'une solution d'extrait végétal, par exemple, l'homme du métier saura ajuster la quantité de solution à utiliser dans la composition selon l'invention afin que la quantité finale d'agent myorelaxant dans cette
- 15 composition soit comprise dans les gammes de concentrations indiquées précédemment.

La composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées dans les domaines cosmétique et dermatologique, et elle peut être notamment sous forme d'une solution aqueuse éventuellement gélifiée, d'une dispersion du

20 type lotion éventuellement biphasée, d'une émulsion obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou d'une émulsion triple (E/H/E ou H/E/H). Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou

25 colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut également s présenter sous forme solide, en particulier sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage pour la peau.

30 De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans

le domaine considéré, et par exemple de 0,01 à 20% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse ou dans la phase aqueuse. En tout état de cause, ces adjuvants, ainsi que leurs proportions, seront choisis de manière à ne pas nuire aux propriétés recherchées de l'association d'actifs selon l'invention.

5

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le

10 domaine considéré. L'émulsionnant et le co-émulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

15

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

20

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-20, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

25

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyles (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

30

Selon une autre possibilité, la composition selon l'invention peut être administrée par voie orale.

La présente invention concerne donc également un procédé cosmétique de prévention ou de traitement des signes du vieillissement cutané, en particulier des rides et ridules, comprenant l'administration par voie orale d'une composition comprenant la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un agent myorelaxant.

Dans le cas où la composition est administrée par voie orale, la DHEA et/ou ses analogues peut être administrée à raison de 1 à 100 mg/jour, de préférence de 25 à 75 mg/jour et l'agent myorelaxant peut être administré à raison de 10^{-10} à 500 mg/jour, de préférence de 1 à 200 mg/jour, mieux, de 50 à 150 mg/jour.

Cette composition peut se présenter sous toute forme galénique convenant à ce mode d'administration, par exemple sous forme de comprimés sécables ou non, de granules, de capsules, de gélules, de solutés, de suspensions ou de solutions comprenant un excipient approprié.

Dans tous les cas, la composition selon l'invention comprend un milieu physiologiquement acceptable.

L'invention sera mieux comprise, et ses avantages ressortiront mieux, à la lumière des exemples suivants, qui sont donnés à titre illustratif, et sans limitation.

EXEMPLES

Exemple 1 - Composition pour administration orale

On prépare, de manière classique pour l'homme du métier, des capsules molles ayant la composition suivante :

Huile de soja hydrogénée	40 mg
Huile de blé.....	95 mg
Lécithine de soja.....	20 mg
Tocophérols naturels.....	5 mg
Acide ascorbique	30 mg

Citrate d'alvéline	100 mg
DHEA.....	50 mg

Exemple 2 –Composition pour application topique

5

On prépare, de manière classique pour l'homme du métier, une crème de soin (émulsion huile dans eau) ayant la composition suivante :

	7 α OH-DHEA	1 %
10	Citrate d'alvéline	0,8 %
	Stéarate de glycérol	2 %
	Polysorbate 60 (Tween 60® vendu par la société ICI)	1 %
	Acide stéarique	1,4 %
	Triéthanolamine	0,7 %
15	Carbomer.....	0,4 %
	Fraction liquide de beurre de karité	12 %
	Perhydrosqualène.....	12 %
	Parfum	0,5 %
	Conservateur	QS
20	Eau	QSP 100 %

REVENDEICATIONS

1. Utilisation cosmétique d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un agent myorelaxant, pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané.
2. Utilisation cosmétique d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un agent myorelaxant, pour prévenir ou traiter les rides et ridules et/ou pour lisser la peau.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit précurseur biologique est choisi parmi : la $\Delta 5$ -prégnénolone, la 17α -hydroxy prégnénolone et le sulfate de 17α -hydroxy prégnénolone.
4. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit précurseur chimique est choisi parmi les sapogénines et leurs dérivés, et les extraits naturels en contenant.
5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que ledit précurseur chimique est choisi parmi la diosgénine, l'hécogénine, l'acétate d'hécogénine, le smilagénine et la sarsapogénine.
6. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que ledit extrait naturel est choisi parmi le fenugrec et les extraits de Dioscorées.
7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que ledit extrait de Dioscorée est un extrait de racine d'igname sauvage.
8. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit dérivé biologique est choisi parmi : le $\Delta 5$ -androstène-3,17-diol, la $\Delta 4$ -androstène-3,17-dione, la 7α OH-DHEA, la 7β -OH DHEA et la 7-céto DHEA.

9. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit dérivé chimique est choisi parmi les sels et esters de DHEA.
- 5 10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent myorelaxant est choisi parmi : un agent anti-cholinergique, une substance agoniste d'un récepteur associé à un canal chlore et une substance antagoniste d'un récepteur associé à un canal calcique.
- 10 11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que ledit agent anti-cholinergique est la toxine botulinique.
12. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que ladite substance agoniste d'un récepteur associé à un canal chlore est choisie parmi la glycine.
- 15 13. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que ladite substance antagoniste d'un récepteur associé à un canal calcique est choisie parmi : l'alvérine et ses dérivés, et le vérapamil.
- 20 14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que ladite substance antagoniste d'un récepteur associé à un canal calcique est le citrate d'alvérine.
15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition est appliquée topiquement sur la peau.
- 25 16. Utilisation selon la revendication 15, caractérisée en ce que la DHEA et/ou son précurseur ou dérivé sont présents en une quantité allant de 0,001 à 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.
- 30 17. Utilisation selon la revendication 16, caractérisée en ce que la DHEA et/ou son précurseur ou dérivé sont présents en une quantité d'environ 1% en poids, par rapport au poids total de la composition.
18. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 15 à 17, caractérisée en ce que l'agent myorelaxant représente de 10^{-10} à 2% du poids total de la composition.

19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que la composition est administrée par voie orale.

- 5 20. Procédé cosmétique de prévention ou de traitement des signes du vieillissement cutané, en particulier des rides et ridules, comprenant l'administration par voie orale d'une composition comprenant la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un agent myorelaxant.
- 10 21. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que la DHEA ou son précurseur ou dérivé est administré à raison de 1 à 100 mg/jour, de préférence de 25 à 75 mg/jour.
22. Procédé selon la revendication 20 ou 21, caractérisé en ce que l'agent myorelaxant est administré à raison de 1 à 200 mg/jour, de préférence de 50 à 150 mg/jour.
- 15 23. Procédé cosmétique de prévention ou de traitement des signes du vieillissement cutané, en particulier des rides et ridules, comprenant l'application topique sur la peau d'une composition comprenant la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un agent myorelaxant.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 01/03107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 812 447 A (ROBERTS) 14 March 1989 (1989-03-14) claims 1,5,6 ---	1,8,9, 12,15-18
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 528 (C-1258) & JP 06 183979 A (KANEBO) abstract ---	1,8,9, 11,15-17
A	EP 0 380 036 A (KANEBO) 1 August 1990 (1990-08-01) the whole document ---	1,8,9, 11,15-17
A	WO 00 37109 A (EUPHAR GROUP S.R.L.) 29 June 2000 (2000-06-29) the whole document ---	1,8,9, 11,15-18
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 February 2002

Date of mailing of the international search report

15/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5018 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/03107

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 048 846 A (COCHRAN) 11 April 2000 (2000-04-11) the whole document ----	1,8,9, 11,15-18
A	EP 0 704 210 A (L'OREAL) 3 April 1996 (1996-04-03) cited in the application the whole document ----	1-23
A	EP 0 845 267 A (BINDER) 3 June 1998 (1998-06-03) the whole document -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 01/03107

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4812447	A	14-03-1989	NONE	
JP 06183979	A	05-07-1994	NONE	
EP 380036	A	01-08-1990	JP 2193925 A	31-07-1990
			JP 2546808 B2	23-10-1996
			AT 99938 T	15-01-1994
			DE 69005834 D1	24-02-1994
			DE 69005834 T2	05-05-1994
			DK 380036 T3	14-02-1994
			EP 0380036 A2	01-08-1990
			ES 2062117 T3	16-12-1994
			PT 92940 A ,B	31-07-1990
			US 5246704 A	21-09-1993
WO 0037109	A	29-06-2000	IT MI982745 A1	19-06-2000
			AU 1981000 A	12-07-2000
			BR 9916288 A	16-10-2001
			CN 1333686 T	30-01-2002
			WO 0037109 A2	29-06-2000
			EP 1140110 A2	10-10-2001
US 6048846	A	11-04-2000	AU 2790199 A	15-09-1999
			EP 1146878 A1	24-10-2001
			WO 9943329 A1	02-09-1999
EP 704210	A	03-04-1996	BR 9504741 A	15-10-1996
			CA 2159555 A1	31-03-1996
			CN 1130059 A	04-09-1996
			EP 0704210 A2	03-04-1996
			HU 73064 A2	28-06-1996
			JP 2736316 B2	02-04-1998
			JP 8099862 A	16-04-1996
			RU 2128497 C1	10-04-1999
			US 5976559 A	02-11-1999
			US 5869068 A	09-02-1999
EP 845267	A	03-06-1998	EP 0845267 A1	03-06-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Des. : Internationale No

Publ. / R 01/03107

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou a la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no des revendications visées
A	US 4 812 447 A (ROBERTS) 14 mars 1989 (1989-03-14) revendications 1,5,6 ---	1,8,9, 12,15-18
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 528 (C-1258) & JP 06 183979 A (KANEBO) abrégé ---	1,8,9, 11,15-17
A	EP 0 380 036 A (KANEBO) 1 août 1990 (1990-08-01) le document en entier ---	1,8,9, 11,15-17
A	WO 00 37109 A (EUPHAR GROUP S.R.L.) 29 juin 2000 (2000-06-29) le document en entier ---	1,8,9, 11,15-18
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cite pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (liste qu'indique)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cite pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 février 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/02/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 051 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l' e Internationale No
PCT/FR 01/03107

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 6 048 846 A (COCHRAN) 11 avril 2000 (2000-04-11) le document en entier ----	1,8,9, 11,15-18
A	EP 0 704 210 A (L'OREAL) 3 avril 1996 (1996-04-03) cité dans la demande le document en entier ----	1-23
A	EP 0 845 267 A (BINDER) 3 juin 1998 (1998-06-03) le document en entier -----	1-23

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Les revendications 1-23 ont trait à une très grande variété de composés. En fait les revendications contiennent tant de variables que le manque de clarté est d'une importance telle qu'une recherche significative de l'objet des revendications devient impossible. Les composés "précurseur ou dérivé chimique ou biologique", "agent myorelaxant", "sapogénines et leurs dérivés", "extraits naturels en contenant", "agent anticholinergique", "une substance agoniste d'un récepteur associé à un canal chlore", "une substance antagoniste d'un récepteur associé à un canal calcique", "dérivés de l'alvérine" ne sont pas définis en termes de structure chimique. En plus, la matière revendiquée n'est pas suffisamment supportée par les exemples, ou il n'est question que de la combinaison de citrate d'alvérine et de DHEA ou de 7 alpha OH-DHEA. Par conséquent la recherche a été effectuée pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les exemples et les composés cités dans la description et les revendications, et dans l'esprit général de l'invention.

Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes: aucune

Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1-23

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D. de Internationale No
PCT/FR 01/03107

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4812447	A	14-03-1989	AUCUN	
JP 06183979	A	05-07-1994	AUCUN	
EP 380036	A	01-08-1990	JP 2193925 A	31-07-1990
			JP 2546808 B2	23-10-1996
			AT 99938 T	15-01-1994
			DE 69005834 D1	24-02-1994
			DE 69005834 T2	05-05-1994
			DK 380036 T3	14-02-1994
			EP 0380036 A2	01-08-1990
			ES 2062117 T3	16-12-1994
			PT 92940 A ,B	31-07-1990
			US 5246704 A	21-09-1993
WO 0037109	A	29-06-2000	IT MI982745 A1	19-06-2000
			AU 1981000 A	12-07-2000
			BR 9916288 A	16-10-2001
			CN 1333686 T	30-01-2002
			WO 0037109 A2	29-06-2000
			EP 1140110 A2	10-10-2001
US 6048846	A	11-04-2000	AU 2790199 A	15-09-1999
			EP 1146878 A1	24-10-2001
			WO 9943329 A1	02-09-1999
EP 704210	A	03-04-1996	BR 9504741 A	15-10-1996
			CA 2159555 A1	31-03-1996
			CN 1130059 A	04-09-1996
			EP 0704210 A2	03-04-1996
			HU 73064 A2	28-06-1996
			JP 2736316 B2	02-04-1998
			JP 8099862 A	16-04-1996
			RU 2128497 C1	10-04-1999
			US 5976559 A	02-11-1999
			US 5869068 A	09-02-1999
EP 845267	A	03-06-1998	EP 0845267 A1	03-06-1998